

Wojciech Olszewski¹, Katarzyna Pogoda²

¹Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Potrójnie ujemny rak piersi — od diagnostyki do immunoterapii

Triple-negative breast cancer — from diagnostics to immune therapy

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Wojciech Olszewski
Zakład Patologii i Diagnostyki
Laboratoryjnej,
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: wppo@o2.pl

STRESZCZENIE

Potrójnie ujemny rak piersi jest uznawany za jeden z agresywnych podtypów raka piersi. Rozpoznaje się go u około 10% chorych na wczesnego raka piersi i u prawie 20% chorych na raka piersi w stadium uogólnienia. Do niedawna jedyną metodą leczenia systemowego pozostawała chemioterapia, od pewnego czasu w leczeniu choroby rozsianej w przypadku mutacji *BRCA* można stosować inhibitory PARP. Niemniej nadal wyniki leczenia chorych z uogólnionym potrójnie ujemnym rakiem piersi są niezadowalające. W ostatnich 2 latach zaprezentowano wyniki badania klinicznego IMpassion130. Przedstawiono je w niniejszym artykule, omawiając najważniejsze analizy, w tym wskazując na kliniczną korzyść z leczenia atezolizumabem u chorych z ekspresją PD-L1. Zwrócono również uwagę na konieczność stosowania zwalidowanego testu VENTANA SP142 w jej ocenie.

Słowa kluczowe: atezolizumab, diagnostyka, immunoterapia, potrójnie ujemny rak piersi, przerzutowy rak piersi, test VENTANA SP142

ABSTRACT

Triple-negative breast cancer is considered one of the aggressive subtypes of breast cancer. It is diagnosed in about 10% of patients with early breast cancer and in almost 20% of patients with metastatic breast cancer. Chemotherapy remained the only method of systemic treatment for many years, and recently PARP inhibitors can be used in this setting in *BRCA* mutation carriers. However, the results of treatment of metastatic triple-negative breast cancer patients are still unsatisfactory. The results of the IMpassion130 clinical trial were published in the last 2 years. This article presents them discussing the most important analyzes, including the clinical benefit of treatment with atezolizumab in PD-L1 positive tumors. The attention was also paid to the need to use the validated VENTANA SP142 assay in PD-L1 expression assessment.

Key words: atezolizumab, diagnostics, immune therapy, triple-negative breast cancer, metastatic breast cancer, VENTANA SP142 assay

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 3: 182-187

Rak piersi pozostaje od wielu lat najczęstszym nowotworem występującym u Polek. Według najnowszych danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2017 roku w Polsce stwierdzono 18 529 nowych zachorowań na ten nowotwór, a z powodu raka piersi zmarło 6670 kobiet [1].

Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC, *triple-negative breast cancer*) to nowotwór, który nie wykazuje obecności

receptorów estrogenowych (ER), receptorów progesteronowych (PgR) i nadekspresji ludzkiego naskórkowego receptora typu 2 (HER2, *human epidermal receptor 2*) w ocenie immunohistochemicznej. W części przypadków raka piersi, określonych immunohistochemicznie jako graniczne, wykonuje się dodatkową ocenę HER2 metodami biologii molekularnej. W rakach potrójnie ujemnych nie stwierdza się amplifikacji genu *HER2* [2].

Przypadki o ujemnym stanie HER2 to takie, w których nie wykazano immunopatologicznie reakcji barwnej określanej na 3+ [wg DAKO lub *The American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists* (ASCO/CAP)] lub nie stwierdzono amplifikacji genu *HER2* jedną z metod hybrydyzacji *in situ* (ISH, *in situ hybridization*) [np. fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) czy wzmocnionej srebrem hybrydyzacji *in situ* (SISH, *silver-enhanced in-situ hybridization*)]. Obowiązujące kryteria ASCO/CAP z 2018 roku wyróżniają pięć grup wyników oceny genu *HER2*, które uwzględniają liczbę kopii genu *HER2*, liczbę kopii centromeru 17 i wynik oceny immunohistochemicznej *HER2*. Ostatecznie status jest jednak dodatni lub ujemny (bez kategorii niejednoznacznej) [3].

Ujemne wyniki oceny tych parametrów oznaczają, że proliferacja komórek tego nowotworu i jego progresja nie są stymulowane przez receptory dla estrogenu i progesteronu ani poprzez receptor *HER2*. W konsekwencji TNBC nie reaguje na leki hormonalne ani na leki ukierunkowane na blokowanie receptora *HER2*. Te dwie grupy leków w ostatnich 2 dekadach w większości przypadków w istotny sposób poprawiły efekty terapii raka piersi, ale nie mogą być stosowane w TNBC.

Potrójnie ujemny rak piersi stanowi około 10–20% raków piersi [4, 5]. Ten stosunkowo duży rozrzut w zakresie odsetka tego podtypu raka wiąże się z cechami populacji. Z danych ze Stanów Zjednoczonych wynika, że TNBC występuje częściej u kobiet o pochodzeniu afroamerykańskim i latynoskim. Na przestrzeni ostatnich dekad zmianie ulegały również progi dla dodatniego odczynu immunohistochemicznego przy ocenie receptorów steroidowych — były konsekwentnie obniżane. Wskutek tego, przy uwzględnieniu definicji, odsetek TNBC zmniejszył się w stosunku do pozostałych podtypów raka piersi. Należy też pamiętać, że udział TNBC wśród rozsianych nowotworów piersi jest wyższy niż w guzach pierwotnych. Według zestawienia danych z Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie w latach 2016–2018 w Polsce pierwotne TNBC stanowiły 9,6%, a rozsiane — 17,9%.

Pojęcie TNBC powstało w momencie, kiedy rutynowo zaczęto oznaczać obecność receptorów steroidowych (ER i PgR) wraz z receptorem *HER2*. Od początku tę grupę raków wiązano z gorszym rokowaniem. W 2011 roku podczas konferencji w St. Gallen, dotyczącej leczenia chorych na wczesnego raka piersi, przyjęto nowy schemat klasyfikacji raków piersi, uwzględniający podtypy biologiczne i ich powiązanie z leczeniem systemowym. Istotny postęp na tym polu wiąże się z wykorzystaniem kryteriów kliniczno-patologicznych zamiast badań genetycznych [6]. Wcześniej, w 2000 roku, Perou i wsp. zaproponowali molekularny podział raków piersi na 5 grup: raki luminalne A, luminalne B, Erb-B2 dodatnie, podstawno-podobne (*basal-like*) i „typu normalnej

piersi” [7]. W odniesieniu do cech genetycznych i danych klinicznych ustalono kryteria, które pozwoliły określić podtypy biologiczne raka piersi w sposób rutynowy i niewymagający istotnych dodatkowych nakładów, chociaż stanowiący jedynie surogat w porównaniu z badaniami genetycznymi. Zaproponowany nowy podział uwzględnia większą liczbę podtypów i podobne, ale częściowo zmienione nazewnictwo. Według konsensusu międzynarodowych ekspertów z St. Gallen z 2011 roku wszystkie naciekające raki piersi można podzielić na 7 grup: raki luminalne A, luminalne B (*HER2*-ujemne), luminalne B (*HER2*-dodatnie), *HER2*-dodatnie (nieluminalne), TNBC przewodowe oraz o specjalnym typie histologicznym — hormonozależne i hormononiezależne [6].

W praktyce klinicznej i w wielu pracach naukowych dotyczących podtypów histologicznych do raków TNBC zaliczane są nowotwory zarówno z kategorii potrójnie ujemnej (przewodowej), jak i hormononiezależne (np. rdzeniaste, metaplastyczne). Od 2009 roku za raki steroidowo-ujemne uznaje się wszystkie, w których nie stwierdzono immunopatologicznie dodatniej reakcji barwnej ER lub PgR w jakimkolwiek odsetku jąder naciekającego komponentu raka (w praktyce < 1%) [8].

Część przypadków TNBC ściśle wiąże się z zaburzeniami genów *BRCA* i ich produktów białkowych. Wśród raków potrójnie ujemnych mutacje w genach *BRCA* stwierdza się u ok. 10–15% chorych. Z kolei w grupie kobiet z mutacją w genie *BRCA1* 75% rozpoznawanych raków piersi ma postać raka potrójnie ujemnego [9]. Co więcej, w przypadkach TNBC, w których nie obserwuje się mutacji w genie *BRCA1*, często stwierdzana jest obniżona ekspresja „dzikiego” białka *BRCA1*, spowodowana metylacją (wyciszeniem) promotorowego regionu genu lub nadmierną ekspresją białek hamujących ekspresję genu *BRCA1*. Ponieważ w prawidłowych warunkach białko *BRCA1* bierze udział w naprawie uszkodzeń podwójnej nici DNA, brak lub niska ekspresja białka *BRCA1* prowadzi do niestabilności genetycznej [10].

W ponad połowie przypadków raków potrójnie ujemnych obserwuje się dodatkowo nadekspresję receptora *MGFR* (*c-Met growth factor receptor*), który jest związany ze ścieżką sygnałową inicjującą przemianę nabłonkowo-mezenchymalną (EMT, *epithelial-mesenchymal transition*). W rakach potrójnie ujemnych stwierdza się też często mutację genu *P53*, utratę genu *PTEN* i aktywację ścieżki sygnałowej *PI3K/Akt* oraz utratę heterozygotyczności szeregu *loci* 4p14, 4p15.3, 5q11.1, 5q14, 18q22–23 [11].

W przeszłości TNBC utożsamiano z rakami typu podstawno-podobnego (*basal-like*), wyróżnianymi na podstawie badania ekspresji genów. Obecnie wiadomo, że te dwa pojęcia nie są synonimami, a odsetek zbieżnych przypadków identyfikowanych na podstawie badań immunohistochemicznych i molekularnych wynosi około

70%. Termin *basal-like carcinoma* należy stosować w odniesieniu do raków zdefiniowanych na podstawie badania DNA, natomiast pojęcie TNBC jest zarezerwowane dla podtypu raka zdefiniowanego na podstawie immunohistochemicznego badania stanu dwóch receptorów steroidowych oraz receptora HER2 [11].

Badania dowiodły, że pod względem molekularnym TNBC są niejednorodną grupą nowotworów. Lehmann i wsp. na podstawie analizy profili ekspresji genów blisko 600 raków tego typu zidentyfikowali 6 molekularnych podtypów TNBC:

- dwa podtypy podstawne: BI-1 i BI-2 (*basal-like 1 and 2*);
- immunomodulujący (IM, *immunomodulatory*);
- mezenchymalny (M, *mesenchymal*);
- mezenchymalny *stem-like* (MSI, *mesenchymal stem-like*);
- luminalny z ekspresją receptora androgenowego (LAR, *luminal androgen receptor*) [11, 12].

Dalsze badania immunohistochemiczne ujawniły, że wszystkie TNBC, z wyjątkiem podtypu LAR, charakteryzują się wysoką ekspresją cytokeratyn podstawnych: CK5, 6A, 6B, 14, 16, 17, 23, 81, a także białek: receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) i p53, aktywny mięśni gładkich, kadheryny P, receptora c-Kit. Z kolei większość raków potrójnie ujemnych podtypu LAR (82%) ma charakter luminalny, co znaczy, że cechuje się ekspresją cytokeratyn luminalnych (CK7, 8, 18, 19), a zamiast ekspresji ER i PGR występuje ekspresja receptora androgenowego [11].

Kolejne analizy tej grupy raków zaowocowały odmiennymi podziałami. Burstein i wsp. wyróżnili 4 podtypy: podstawno-podobny immunologicznie wyłączony, podstawno-podobny immunologicznie aktywny, mezenchymalny i LAR [13]. Co ważne, wymienione wyżej podtypy TNBC cechują się odmiennym rokowaniem. Spośród nich najdłuższe przeżycia wolne od nawrotów choroby obserwuje się w podtypie MSI, a najkrótsze — w LAR [11].

Przeprowadzone badania doświadczalne wykazały, że rozwój różnych postaci TNBC wiąże się z indukcją odmiennych ścieżek sygnałowych, a ich komórki są wrażliwe na odmienne leki. Podejmowane są próby stosowania nowych leków celowanych w zależności od wyników badań histologicznych i molekularnych guza — np. w rakach immunomodulujących ocenia się ekspresję liganda receptora programowanej śmierci komórek 1 (PD-L1, *programmed cell death ligand 1*) i bada skuteczność immunoterapii. Przypuszczalnie, zgodnie z wcześniejszymi kryteriami wyróżniania podtypów raka piersi, w których sposób leczenia odgrywa istotną rolę, również wśród TNBC nowe leki celowane pozwolą wprowadzić wartościowy klinicznie podział tej grupy nowotworów. Już dziś z przyczyn klinicznych wyróżnić można za pomocą oceny immunohistochemicznej raki TNBC PD-L1-dodatnie i PD-L1-ujemne.

Potrójnie ujemny rak piersi jest agresywnym podtypem raka piersi. W ostatnich latach nastąpiła intensyfikacja leczenia okołoperacyjnego w tej grupie chorych — stosuje się schematy chemioterapii ze skróceniem odstępu między cyklami (*dose dense*), można również dołączać pochodne platyny do schematów leczenia przedoperacyjnego, a w przypadku braku uzyskania patologicznej odpowiedzi całkowitej stosuje się uzupełniającą kapecytabinę [2]. W przypadku TNBC obserwuje się charakterystyczny szczyt nawrotów choroby w pierwszych 2–3 latach od pierwotnego rozpoznania. Później częstość wystąpienia przerzutów znacznie maleje [14]. Wyniki leczenia chorych na uogólnionego TNBC są niezadowolające, czas przeżycia chorych z chorobą przerzutową jest krótki i wynosi najczęściej do 18 miesięcy [15]. Dlatego leczenie chorych na TNBC nadal stanowi ogromne wyzwanie i prowadzone są liczne badania z nowymi lekami, w tym immunoterapią, w tej grupie chorych.

Ocena ekspresji PD-L1 ma znaczenie kliniczne u chorych na uogólnionego TNBC. W ostatnich 2 latach opublikowano wyniki badań, które mogą stanowić pewną nadzieję dla części chorych na TNBC. W październiku 2018 roku podczas kongresu *European Society for Medical Oncology* (ESMO) zaprezentowano pierwsze wyniki badania IMpassion130, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dołączenia atezolizumabu do nab-paklitakselu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego TNBC [16]. Atezolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko PD-L1. W badaniu IMpassion130 wzięło udział 902 chorych z uogólnionym (90%) lub nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (10%) TNBC w dobrym stanie sprawności [0–1 w skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)]. U 63% chorych stosowano wcześniej leczenie okołoperacyjne. Najczęstszą lokalizacją przerzutów były płuca, co jest typowe dla TNBC [17]. W 41% guzów stwierdzono ekspresję PD-L1. Chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grup z chemioterapią i placebo lub z immunoterapią i chemioterapią. Atezolizumab/placebo podawano w dniu 1. i 15. w dawce 840 mg, a nab-paklitaksel w dniu 1., 8. i 15. w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała w cyklu 28-dniowym. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były: czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), oceniane w całej populacji oraz w grupie chorych z ekspresją PD-L1. Pierwsza analiza wskazała na znamienne poprawę wyników w zakresie PFS w całej grupie chorych (7,2 mies. wobec 5,5 mies.; $p = 0,0025$), zwłaszcza w grupie z ekspresją PD-L1 (7,5 mies. wobec 5,0 mies.; $p < 0,0001$). Natomiast pierwsza analiza OS nie wykazała znamiennych różnic w całej grupie badanej (21,3 mies. wobec 17,6 mies.; $p = 0,084$), dlatego formalnie nie przeprowadzono statystycznej oceny OS

Tabela 1. Podsumowanie wyników badania klinicznego 3 fazy IMpassion130 — mediany PFS i OS (na podstawie [16, 18])

	Pierwsza analiza, mediana obserwacji 12,9 miesiąca			Druga analiza, mediana obserwacji 18 miesięcy		
	Atezolizumab + nab-pakli- taksel	Placebo + nab-pakli- taksel	p, HR	Atezolizumab + nab-pakli- taksel	Placebo + nab-pakli- taksel	p, HR
Mediana PFS — populacja ITT (miesiące)	7,2	5,5	HR = 0,8, p = 0,002	7,2	5,5	HR = 0,8, p = 0,0021
Mediana PFS — populacja PD-L1+ (miesiące)	7,5	5,0	HR = 0,62, p < 0,001	7,5	5,3	HR = 0,63, p < 0,0001
Mediana OS — populacja ITT (miesiące)	21,3	17,6	HR = 0,84, p = 0,08	21,0	18,7	HR = 0,86, p = 0,078
Mediana OS — populacja PD-L1+ (miesiące)	25,0	15,5	HR = 0,62 (95-procentowy przedział ufności 0,45–0,86)	25,0	18,0	HR = 0,71 (95-procentowy przedział ufności 0,54–0,94)

HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne; ITT (*intention-to-treat*) — populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; p — poziom istotności; PD-L1+ (*programmed cell death ligand 1*) — obecna ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji choroby

Tabela 2. Podsumowanie wyników badania klinicznego 3 fazy IMpassion130 — odsetki odpowiedzi (na podstawie [16])

	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Placebo + nab-paklitaksel	p, HR
Odsetek odpowiedzi — populacja ITT	56%	45,9%	HR = 1,52, p = 0,002
Odsetek odpowiedzi — populacja PD-L1+	58,9%	42,6%	HR = 1,96, p = 0,002

HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne; ITT (*intention-to-treat*) — populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; p — poziom istotności; PD-L1+ (*programmed cell death ligand 1*) — obecna ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1

w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1. Niemniej dodatkowa analiza wykazała kliniczną poprawę OS u tych chorych (25 mies. wobec 15,5 mies.) [16]. Niedawno opublikowano wyniki drugiej analizy OS przeprowadzonej po wystąpieniu 534 (59%) zgonów w całej populacji. Podobnie jak poprzednio, nie wykazano różnicy w zakresie OS w całej badanej grupie (21 mies. wobec 18,7 mies.; p = 0,078), natomiast w analizie podgrup ponownie zaobserwowano potencjalnie istotną statystycznie korzyść kliniczną z terapii atezolizumabem w grupie w ekspresją PD-L1 (mediana OS: 25 mies. wobec 18 mies.) [18]. Podsumowanie otrzymanych wyników przedstawiono w tabelach 1 i 2.

U prawie wszystkich chorych poddanych terapii w ramach badania IMpassion130 wystąpiły działania niepożądane (98–99% w obu grupach), spośród których najczęstsze były: wyłysienie, nudności, osłabienie i biegunka. Powikłania w 3.–4. stopniu nasilenia stwierdzono u 49% chorych w grupie eksperymentalnej i u 43% w grupie kontrolnej. Natomiast ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 23% chorych leczonych atezolizumabem

z nab-paklitakselem i u 19% stosujących nab-paklitaksel z placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3.–4. stopniu nasilenia były: neutropenia (po 8% w obu grupach), neuropatia obwodowa (6% w grupie eksperymentalnej wobec 3% w grupie kontrolnej) i osłabienie (4% wobec 3% w grupie placebo). U 16% chorych z ramienia eksperymentalnego i 8% z grupy kontrolnej stwierdzono działania niepożądane, które były przyczyną przerwania stosowania przynajmniej jednego leku. Spośród działań niepożądanych o szczególnym zainteresowaniu u chorych stosujących immunoterapię w porównaniu z grupą kontrolną wykazano częstsze występowanie wysypki (34% wobec 26%), zaburzeń czynności tarczycy [niedoczynności (18% wobec 5%) i nadczynności (5% wobec 1%)], zapaleń płuc (4% wobec < 1%) oraz niewydolności nadnerczy (< 1% wobec 0%) [18].

Przeprowadzono również ocenę jakości życia chorych uczestniczących w badaniu IMpassion130. Chory wypełniali kwestionariusze jakości życia opracowane przez *European Organisation for Research and Treatment*

of Cancer Quality of Life — kwestionariusz QLO-C30 i moduł raka piersi QLO-BR23. Drugorzędowym punktem końcowym badania IMpassion130 był czas do pogorszenia jakości życia, za które przyjęto pierwsze zmniejszenie wyniku kwestionariuszy o więcej niż 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, trwające przez co najmniej 2 cykle leczenia. Stwierdzono, że stosowanie atezolizumabu nie miało wpływu na jakość życia zarówno w całej populacji, jak i w grupie chorych na TNBC z ekspresją PD-L1 [19].

Autorzy przedstawiający wyniki badania IMpassion130 wskazali na możliwą korzyść ze stosowania atezolizumabu w połączeniu z nab-paklitaksem u chorych w pierwszej linii leczenia z powodu zaawansowanego TNBC w przypadku ekspresji PD-L1. Podobne wnioski zostały sformułowane podczas konferencji ABC5 w Lizbonie w 2019 roku. Do chwili wydania niniejszego artykułu nie zostały one jeszcze opublikowane, niemniej podkreślono je w podsumowaniu konsensusu [20].

Atezolizumab jest zarejestrowany w Unii Europejskiej między innymi do leczenia chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego TNBC z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie byli poddani chemioterapii z powodu choroby rozlanej [21]. Test VENTANA PD-L1 (SP142) jest jedynym zwalidowanym testem, który może być stosowany do oceny ekspresji PD-L1 w tym wskazaniu. Dopuszcza się materiał tkankowy TNBC uzyskany w wyniku resekcji lub biopsji gruboigłowej z guza pierwotnego lub przerzutowego. Natomiast materiały cytologiczne i odwapnione materiały kości nie nadają się do oceny. Podczas kongresu *San Antonio Breast Cancer Symposium* w 2019 roku przedstawiono interesującą analizę retrospektywną, porównującą ocenę ekspresji PD-L1 za pomocą różnych testów w ramach badania IMpassion130. Ocenę trzech barwień immunohistochemicznych VENTANA SP142, VENTANA SP263 i Dako 22C3 przeprowadzono u 68% wszystkich chorych uczestniczących w badaniu. Wykazano znaczną różnicę w częstości wyników dodatnich i ujemnych, porównując test standardowy (SP142) z dodatkowymi. W 26–36% przypadków wyniki były rozbieżne w zależności od przyjętego punktu odcięcia w przeciwciałach SP263 lub 22C3. Wyniki tej analizy wskazały na brak możliwości zastąpienia zwalidowanego testu SP142 oceną za pomocą innych przeciwciał [22].

Podsumowując, należy stwierdzić, że TNBC nadal uznaje się za agresywny podtyp raka piersi. W przypadku choroby rozlanej do niedawna dysponowano jedynie chemioterapią; od niedawna u nosicieli mutacji *BRCA* można stosować również inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy [PARP, *poly(ADP-ribose)polymerase*] — olaparyb i talazoparyb [23]. Niezadowolające wyniki

w postaci OS wynoszącego w przypadku choroby rozlanej najczęściej do 18 miesięcy stanowiły podstawę do intensywnych badań klinicznych z zastosowaniem immunoterapii w tej grupie chorych [15]. Autorzy prezentujący wyniki badania IMpassion130 wskazali na możliwą korzyść ze stosowania atezolizumabu w połączeniu z nab-paklitaksem u chorych w pierwszej linii leczenia z powodu zaawansowanego TNBC w przypadku ekspresji PD-L1 również ze względu na wyniki analizy dodatkowej, wskazującej na 7-miesięczną kliniczną korzyść w medianach OS (25 mies. wobec 18 mies.) [18]. Podobne wnioski zostały sformułowane podczas konferencji ABC5 w Lizbonie w 2019 roku, kiedy to wskazano na potrzebę oznaczania ekspresji PD-L1 zwalidowanym testem SP142 w przypadku uogólnienia choroby [20]. Wyniki kolejnych badań z immunoterapią, stosowaną jednak w ramach przedoperacyjnego leczenia chorych na TNBC, są sprzeczne w zakresie poprawy odsetka patologicznej odpowiedzi całkowitej (badania NeoTRIP i KEYNOTE-552), co wskazuje na konieczność dalszych badań nad tą metodą leczenia w tej grupie chorych [24, 25]. Następne miesiące i lata wskażą miejsce immunoterapii w leczeniu chorych na raka piersi.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 06/04/2020.
2. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019; 30(10): 1541–1557, doi: [10.1093/annonc/mdz235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz235).
3. Wolff A, Hammond M, Allison K, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36(20): 2105–2122, doi: [10.1200/jco.2018.77.8738](https://doi.org/10.1200/jco.2018.77.8738).
4. Ignatov A, Eggemann H, Burger E, et al. Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *J Cancer Res Oncol.* 2018; 144(7): 1347–1355, doi: [10.1007/s00432-018-2644-2](https://doi.org/10.1007/s00432-018-2644-2).
5. Plasilova M, Hayse B, Killelea B, et al. Features of triple-negative breast cancer. *Medicine.* 2016; 95(35): e4614, doi: [10.1097/md.0000000000004614](https://doi.org/10.1097/md.0000000000004614).
6. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes — dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011; 22(8): 1736–1747, doi: [10.1093/annonc/mdr304](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304).
7. Perou C, Sorlie T, Eisen M, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000; 406(6797): 747–752, doi: [10.1038/35021093](https://doi.org/10.1038/35021093).
8. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009; 20(8): 1319–1329, doi: [10.1093/annonc/mdp322](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp322).
9. Cardoso F, Kataja V, Tjan-Heijnen V. Breast Cancer. *ESMO Essentials for clinicians.* 2017.
10. Bianchini G, Balko J, Mayer I, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016; 13(11): 674–690, doi: [10.1038/nrclinonc.2016.66](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.66).
11. Ryś J, Kruczek A. Potrójnie ujemny rak sutki (triple-negative breast cancer) — jednorodna czy heterogenna grupa nowotworów? *Pol J Pathol.* 2014; 65(Suplement 2): 53–61.
12. Lehmann B, Bauer J, Chen Xi, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection

- of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011; 121(7): 2750–2767, doi: [10.1172/jci45014](https://doi.org/10.1172/jci45014).
13. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2014; 21(7): 1688–1698, doi: [10.1158/1078-0432.ccr-14-0432](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-0432).
14. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-Negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(15): 4429–4434, doi: [10.1158/1078-0432.ccr-06-3045](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-3045).
15. Miles DW, Diéras V, Cortés J, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol*. 2013; 24(11): 2773–2780, doi: [10.1093/annonc/mdt276](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt276).
16. Schmid P, Adams S, Rugo H, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(22): 2108–2121, doi: [10.1056/nejmoa1809615](https://doi.org/10.1056/nejmoa1809615).
17. Yao Yi, Chu Y, Xu B, et al. Risk factors for distant metastasis of patients with primary triple-negative breast cancer. *Biosci Rep*. 2019; 39(6), doi: [10.1042/bsr20190288](https://doi.org/10.1042/bsr20190288).
18. Schmid P, Rugo H, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(1): 44–59, doi: [10.1016/s1470-2045\(19\)30689-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30689-8).
19. Adams S, Diéras V, Barrios CH, et al. Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2020; 31(5): 582–589, doi: [10.1016/j.annonc.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.003).
20. Wuerstlein R, Barrios C, Lambertini M, et al. Highlights from ABC5: Bridging the Gap. *Breast Care (Basel)*. 2020; 15(1): 75–81, doi: [10.1159/000505900](https://doi.org/10.1159/000505900).
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Atezolizumab. Dostępna na stronie https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf, dostęp z dnia 06/04/2020.
22. Rugo H, Loi S, Adams S, et al. Exploratory analytical harmonization of PD-L1 immunohistochemistry assays in advanced triple-negative breast cancer: A retrospective substudy of IMpassion130. *Cancer Res*. 2020; 80(4 Suppl): Abstract nr PD1-07, doi: [10.1158/1538-7445.SABCS19-PD1-07](https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-PD1-07).
23. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018; 29(8): 1634–1657, doi: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192).
24. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(9): 810–821, doi: [10.1056/nejmoa1910549](https://doi.org/10.1056/nejmoa1910549).
25. Gianni L, Huang HS, Egle D, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study. *Cancer Res*. 2020; 80(4 Suppl): Abstract nr GS3-04, doi: [10.1158/1538-7445.SABCS19-GS3-04](https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-GS3-04).